

Orale Behandlung mit Testosteron-Undecanoat
bei Knaben mit verschiedenen Formen
primären und sekundären Hypogonadismus-
Pharmakodynamik und klinische Verlaufsstudie

Wolfgang Baumgartner

1982

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

AUS DER KINDERKLINIK
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. K. BETKE

ORALE BEHANDLUNG MIT TESTOSTERON-UNDECANOAT
BEI KNABEN MIT VERSCHIEDENEN FORMEN
PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN HYPOGONADISMUS -
PHARMAKODYNAMIK UND KLINISCHE VERLAUFSSTUDIE

Inaugural - Dissertaion
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians Universität München

vorgelegt von
Wolfgang Baumgartner

aus
München

München 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. KNORR
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. BETKE
Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 15.7.1982



MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549008_0028

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	Seite	1
2.	Wirkungen der genuinen Androgene		2
3.	Testosteron-Undecanoat (TU)		3
3.1.	Biochemie und Pharmakodynamik		3
3.2.	Androgene Wirksamkeit		6
3.3.	Unerwünschte Wirkungen		7
4.	Testosteron-Plasma-Spiegel nach oraler Gabe von TU		8
4.1.	Methodik		8
4.2.	Ergebnisse		10
5.	Langzeit-Behandlung mit TU bei Knaben mit Anorchie		12
5.1.	Konnatale Anorchie		12
5.2.	Methodik		12
5.3.	Biochemische Parameter unter der TU-Therapie		14
5.4.	Klinische Effekte		17
6.	Behandlung mit TU bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung		20
6.1.	Definition		20
6.2.	Methodik		20
6.3.	Ergebnisse		21
7.	Behandlung mit TU bei verschiedenen Formen von hypogonadotropem Hypogonadismus		22

7.1.	Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom	Seite 22
7.2.	Hypopituitarismus nach Operation eines Craniopharyngeoms	23
7.3.	Hypophysärer Hypogonadismus	25
8.	Diskussion	27
9.	Zusammenfassung	30
	Literaturverzeichnis	31

1. Einleitung

Bei männlichen Patienten, deren Hypogonadismus zu einer irregulär verlaufenden oder überhaupt nicht einsetzenden Pubertätsentwicklung führen würde, beginnt die Behandlung bereits im Kindes- bzw. Jugendalter. Je nach der vorliegenden Störung kommen dabei unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen zur Anwendung. Von großer Bedeutung ist die Substitutionstherapie mit Testosteron, die sich auf die Injektionsbehandlung mit langwirkenden Estern oder den Einsatz von oral anwendbaren Testosteronderivaten stützt. Während die parenterale Substitution zu unphysiologischen Schwankungen des Testosteronspiegels führt (Aakvaag & Vogt, 1969) und vor allem bei Kindern wegen der regelmäßigen, schmerzhaften Injektionen ungünstig ist, weisen die bisher bekannten oral applizierbaren Mittel neben dem Vorteil der Unabhängigkeit vom Arzt die Nachteile der geringeren Wirkung, höherer Kosten und - mit Ausnahme des Mesterolons - die Gefahr des cholestatischen Ikterus auf. (Labhart, 1971)

Im folgenden werden die Ergebnisse einer pharmakodynamischen Studie mit einem neuen oral applizierbaren Androgen, dem Testosteron-Undecanoat (TU), dargestellt.

Die klinische Wirksamkeit der Substanz wurde bei Knaben mit Anorchie, sekundärem und tertiärem Hypogonadismus und konstitutioneller Entwicklungsverzögerung unter Substitutionstherapie überprüft.

2. Wirkungen der genuinen Androgene

Die physiologischen Androgene, von denen Testosteron das beim Menschen bedeutsamste ist, sind C^{19} -Steroide, die keine Seitenkette an C^{17} , jedoch zwei anguläre Methylgruppen aufweisen (Labhart, 1971).

In einigen Zielorganen - u. a. Prostata, Samenblase, Haut- wird Testosteron in das stärker wirkende 5α -Dihydrotestosteron (DHT) umgesetzt (Bruchovsky, 1968).

Entsprechende spezifische Rezeptoren wurden z. B. in den Zellkernen der Prostata nachgewiesen (Anderson, 1968). Androstendion (Δ^4) und Dehydroepiandrosteron wirken 5 bis 20mal schwächer als Testosteron und scheinen erst nach Umsetzung in Testosteron und DHT wirksam zu werden (Labhart, 1971).

Die gesamten Wirkungen der androgenen Steroide im Organismus faßt Abb. 1 zusammen.

Pränatale (fetale) Phase	Postnatale Phase
1. Differenzierung der Wolff-Gänge (Rückbildung der Müller-Gänge) 2. Entwicklung der männlichen akzessorischen Geschlechtsdrüsen 3. Differenzierung der männlichen äußeren Genitalien 4. Differenzierung des männlichen Sexualzentrums 5. Differenzierung der zentralnervösen Strukturen für das männliche Sexualverhalten 6. Männliche Differenzierung der Milchdrüsen	1. Hoden: Reifung und Trophik des Tubulusepithels 2. Reifung und Funktion von Prostata und Samenblasen 3. Entwicklung und Erhaltung des männlichen Behaarungstyps 4. Talgdrüsenfunktion 5. Allgemeinstoffwechsel: anabole Wirkung 6. Puberaler Wachstumschub, Knochenreifung (Schluß der Epiphysenfugen) und Aufrechterhaltung einer normalen Knochenstruktur 7. Libido und Potenz: fördernd 8. Regulation der Gonadotropinabgabe via negative Rückkopplung über den Hypothalamus

Abb. 1 Wirkungen des Testosterons auf Organe bzw. deren Funktionen (nach Siegenthaler, 1973)

Die Steuerung der Steroidsynthese erfolgt über LH, das einen Rezeptor in den Leydig-Zellen, dem Produktionsort des Testosterons hat (Simpson, 1976). FSH, das Teile des tubulären Apparats stimuliert, wird durch Androgen-Ausschüttung nicht eindeutig gehemmt. (Labhart, 1971)

3. Testosteron-Undecanoat (TU)

3.1. Biochemie und Pharmakodynamik von TU

Testosteron-Undecanoat (17β -hydroxy-4-androsten-3-one 17β -undecanoat, $(C_{30}H_{48}O_3)$) ist ein am C_{17} -Atom mit einer Fettsäure von 11 C-Atomen verestertes Testosteronderivat. Genuines Testosteron ist oral nicht wirksam (Foss, 1939). Während sich bei normalen Männern nach oraler Gabe von 63 mg T nur ein minimaler, jedoch nicht signifikanter Anstieg des Plasma-Spiegels von T und Δ_4 nachweisen läßt, kommt es bei einer vergleichbaren Probandengruppe 5 Stunden nach Verabreichung von 100 mg TU zu einem Plasma-Peak von T, der hochsignifikant über dem Ausgangswert liegt. Der maximale Anstieg ist nach kristallinem TU 1,5fach und nach in Öl gelöstem TU 2,3fach (Nieschlag et al., 1975). Im Vergleich zu Placebo liegen die mittleren Androgen-Plasma-Spiegel nach Gabe von 100 mg TU signifikant höher. Es finden sich sowohl TU als auch DHTU im Plasma (Hirschhäuser et al., 1975). Bei längerdauernder Anwendung von TU bei erwachsenen hypogonaden Männern werden die T-Plasma-Spiegel unter der Behandlung von allen Autoren signifikant höher als zu Beginn gefunden.

Mies & Krempf (1977) beobachteten bei einer an 20 hypogonadalen Männern über insgesamt 9 Wochen durchgeführten Behandlung steigende Werte: Unter 120 mg TU/die kam es zu einer signifikanten Steigerung des Plasma-T von 212 ng/100 ml auf 355 ng/100 ml. In einer direkt sich anschließenden Behandlungsphase mit 160 mg TU/die erhöhten sich die durchschnittlichen Plasma-T-Spiegel auf 388 ng/100 ml bzw. 416 ng/100 ml nach weiteren 3 bzw. 6 Wochen Therapie.

Franchimont et al. (1978) fanden bei ebenfalls neunwöchiger Therapie mit 120 bzw. 240 mg TU/die kontinuierlich ansteigende Spiegel, die sich hochsignifikant vom Ausgangsniveau unterschieden.

Unter 80 mg/TU/die beobachteten Franchi et al. (1978) bei 34 Patienten innerhalb der ersten drei Wochen einen hochsignifikanten Anstieg des Plasmatestosterons, der sich in den nächsten 7 Monaten als stabil erwies.

Coert et al. (1975) studierten die Pharmakodynamik von TU nach oraler Gabe bei Ratten:

- * TU wird im Magensaft nicht hydrolysiert. 90 Minuten nach oraler Applikation finden sich im Dünndarm nur 1 % der Ausgangsmenge in metabolisierter Form. Die Substanz ist also im Magendarmtrakt relativ stabil.
- * Die Resorption aus dem Darm geschieht in relativ kurzer Zeit. Nach 5 Stunden sind durchschnittlich nur noch 29 % der Ausgangsdosis von TU in Gelatine-Suspension im Darm-

lumen nachweisbar. Bei TU in Arachis-Öl finden sich nach 5 Stunden nur noch 13 % der oralen Dosis im Darmlumen. Offenbar wird die Resorption aus dem Darm durch ölige Lösung begünstigt. Das lipophile TU wird in Chylomikronen inkorporiert, deren Produktion durch die ölige Lösung angeregt wird.

- * Coert et al. (1975) konnten zeigen, daß das im Plasma nachweisbare TU und sein Metabolit 5α -DHTU nur über das Lymphsystem aufgenommen wird und von dort unter Umgehung der Leber die Körperperipherie erreicht. 2 % der verabreichten Gesamtmenge werden auf diese Weise resorbiert. Dieser Anteil ist für TU in mikrokristalliner Form und in öliger Lösung identisch. Im Plasma liegt der größte Teil von TU und 5α -DHTU in Chylomikronen vor, der Rest ist an Lipoproteine gebunden. Die übrigen Metaboliten sind im Plasma an Proteine gebunden.
- * TU wird bereits in der Darmwand metabolisiert. Dies entspricht den Befunden bei anderen Steroiden. Im Tierversuch wurde dies von Harri et al. (1970) für Testosteron und von Nienstedt et. al. (1969) für Progesteron gezeigt. Dieser Abbau in der Dünndarmmucosa und die anschließende Metabolisierung in der Leber dürften für die Wirkungslosigkeit oral verabreichten genuinen Testosterons verantwortlich sein.
- * Beim in vitro Vergleich der Metabolitenmuster von T und TU im Rattendünndarm zeigte sich, daß T und TU identische Abbauprodukte haben, wobei T vollständig, TU jedoch nur zum

Teil metabolisiert wird (Coert, 1975). Die Veresterung von T mit Undecanoat führt offensichtlich zu einer Verlangsamung des Abbaus und der damit einhergehenden Inaktivierung im Dünndarmepithel (Coert, 1975).

Bei klinischen Versuchen an vier Patienten mit neck dissection konnte über einen Katheter im Ductus thoracicus mit einem Maximum zwischen 2,5 und 5 Stunden nach oraler Gabe von (^3H) TU die erfolgte Resorption im Darm nachgewiesen werden. In der Lymphe fanden sich hauptsächlich TU und 5α -DHTU. Im Plasma handelte es sich um die freien Androgene T und 5α -DHT und ihre Konjugate (Horst et al., 1976).

Franchi et al., (1978) und Franchimont et al. (1978) beobachteten unter TU-Behandlung bei hypergonadotropen hypogonadalen Patienten ein signifikantes Absinken der FSH und LH-Plasma-Spiegel, die jedoch nicht vollständig zur Norm zurückkehrten. Bei hypogonadotropen hypogonadalen Patienten fanden beide Autorenguppen Anstiege von FSH, jedoch nicht von LH.

3.2. Androgene Wirksamkeit

Im Hershberger-Test (Hershberger et al. 1953) konnten Coert et al. (1975) die androgene Potenz von TU bei kastrierten Ratten nachweisen. Genuines T hat nur geringe androgene Wirksamkeit bezogen auf die Gewichtsentwicklung der Samenblase und ventralen Prostata unter oraler Behandlung. Der Effekt von TU in kristalliner Form ist hochsignifikant stärker. TU in ölgiger Lösung ist im Vergleich mit der kristallinen

Form zwischen 1,39 und 1,85fach stärker wirksam.

Es liegen mehrere Untersuchungen vor, die zeigen, daß die orale TU-Therapie eine wirksame Form der Androgen-Substitution bei hypogonadalen Patienten ist.

In allen diesen an hypogonadalen Männern durchgeführten Studien wird von einer Zunahme der Libido sowie Steigerung der sexuellen, geistigen und körperlichen Aktivität berichtet.

Die von den Autoren verwendeten Tagesdosen schwanken.

Während Franchi et al. (1978) die meisten ihrer 34 hypogonadalen Patienten mit 80 mg TU über einen Zeitraum von acht Monaten ausreichend substituiert sahen, berichteten Mies & Krempf (1977), daß bei den von ihnen für neun Wochen beobachteten hypogonadalen Patienten 160 mg TU/die zur Erzielung eines befriedigenden klinischen Effektes notwendig waren.

Franchimont et al. (1978) gaben bei 10 hypogonadalen Patienten 120 mg/die in den ersten drei Wochen und mußten bei drei dieser Patienten schließlich die tägliche Dosis auf 240 mg erhöhen.

3.3. Unerwünschte Wirkungen

Coert et al. (1975) zeigten an Kaninchen, daß die unter der Anwendung von 17 α -Methyltestosteron in einer täglichen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht beobachtbare Erhöhung von SGOT und SGPT sowie die Verzögerung der BSP-Ausscheidung

bei der Gabe derselben Dosis von TU nicht auftritt. Die Tiere erhielten beide Substanzen 10 Tage lang. Bei achtmonatiger Therapie mit 80mg TU/die fanden Franchi et al. (1978) keine Veränderungen von routinemäßig bestimmten Laborparametern wie Blutzucker, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Elektrolyte, SGOT, SGPT u. a. Es wurden keine Veränderungen an der Prostata beobachtet. Gynäkomastie trat bei dieser Behandlung bei keinem der Patienten auf. Bislang liegen keine Berichte über spezifische Nebenwirkungen von TU vor.

4. Testosteron-Plasmaspiegel nach oraler Gabe von TU

4.1. Methodik

Die Pharmakodynamik von TU wurde an 10 Knaben im Alter von 10 bis 16 Jahren untersucht.

Bei 7 dieser Kinder war biochemisch und/oder chirurgisch eine funktionelle Anorchie festgestellt worden. Bei dreien handelte es sich um eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.

6 Patienten wurde eine Einzeldosis von 120 mg TU um 9.00 Uhr gegeben. Blutproben wurden unmittelbar davor, und dann um 10.00 Uhr, 11.00, 12.00, 15.00, 18.00, 21.00 und um 9.00 Uhr sowie 15.00 Uhr am folgenden Tag abgenommen. Stets wurde das heparinisierte Plasma umgehend auf $-20^{\circ}\text{Celsius}$ eingefroren und so bis zur Bestimmung des Plasma-T und Δ_4 aufbewahrt.

Fünf Kinder erhielten verschiedene Dosen:

Zwei Patienten erhielten 2 x 20 mg, einer 2 x 40 mg und zwei weitere 3 x 20 mg. Die Gabe erfolgte um 9.00 und 18.00 Uhr, bei den beiden letzten Probanden zusätzlich um 12.00 Uhr. Die Proben für die Bestimmung der Plasma-Spiegel wurden jeweils vor der Einnahme der Substanz und zusätzlich um 21.00 Uhr, 24.00 Uhr und um 9.00 Uhr des nächsten Tages abgenommen.

Es kamen Gelatine-Kapseln à 20 bzw. 40 mg TU, das darin in Arachis-Öl gelöst ist, zur Anwendung.

Hormonbestimmung

Nach Sephadex LH-20-Chromatographie wurden die Plasma-Spiegel von Testosteron und Androstendion auf radioimmunologische Weise bestimmt (Weil et al. 1979). Die LH- und FSH-Plasma-Spiegel wurden mit einem doppelten Antikörper-Radioimmunoassay gemessen, der im Labor der Kinderklinik der Universität entwickelt wurde (Bidlingmaier et al. 1977).

Statistische Analyse

Zur Auswertung der gewonnenen Daten wurde der U-Test von Mann-Whitney (1947) verwendet. Von statistisch signifikanten Unterschieden kann gesprochen werden, wenn $p < 0,01$ ist.

4.2. Ergebnisse der pharmakodynamischen Studie

Einmalige Gabe:

Fig. 1 zeigt den hochsignifikanten Anstieg ($p < 0,005$) des Plasma-T für die Zeit von 2 bis 12 Stunden nach einmaliger Gabe von 120 mg TU. Die Medianwerte der Plasma-Spiegel erreichen zwischen 2 und 9 Stunden nach Einnahme der Kapseln den Bereich normaler Erwachsenenwerte (Knorr, 1974) und fallen hinterher wieder allmählich ab. Es war kein Unterschied zwischen den vorher bereits mit TU behandelten Patienten und denen zu beobachten, die die Substanz zum ersten Mal erhielten. Der Anstieg der Plasma-Spiegel des Δ_4 war ebenfalls signifikant und im übrigen parallel dem Verhalten des Plasma-T. Der höchste Wert für Δ_4 wurde 3 Stunden vor dem Testosteron-Gipfel gemessen.

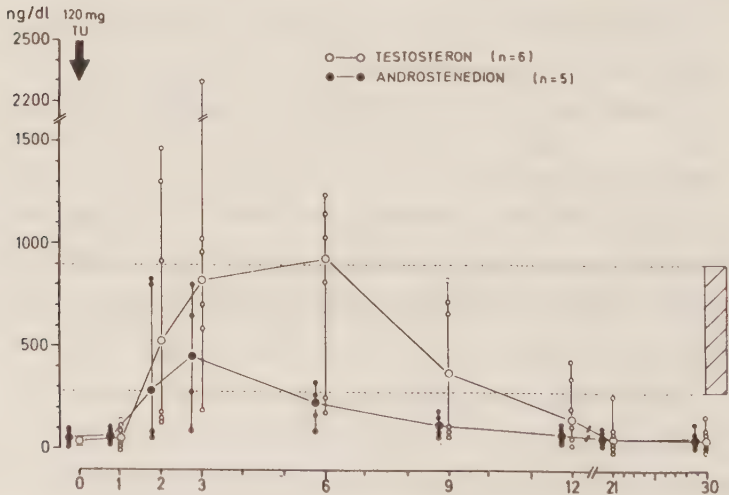


Fig. 1: Mittelwerte und Schwankungsbreite der Testosteron- und Androstendion-Plasmaspiegel bei hypogonadalen Knaben (n=6) nach einer oralen Einzeldosis von 120 mg TU (Der Bereich der T-Plasma-Spiegel bei normalen Männern ist durch den Balken dargestellt.)

Mehrmalige Gabe:

Fig. 2 zeigt das deutliche Ansteigen aller individuellen Plasma-T-Werte. Sie erreichten bei allen Probanden wenigstens die Untergrenze des Normbereichs beim Erwachsenen. Die individuelle Schwankungsbreite bezüglich maximalem Anstieg und zeitlichem Verlauf ist jedoch groß. Die Ausgangswerte werden nach 24 Stunden wieder erreicht.

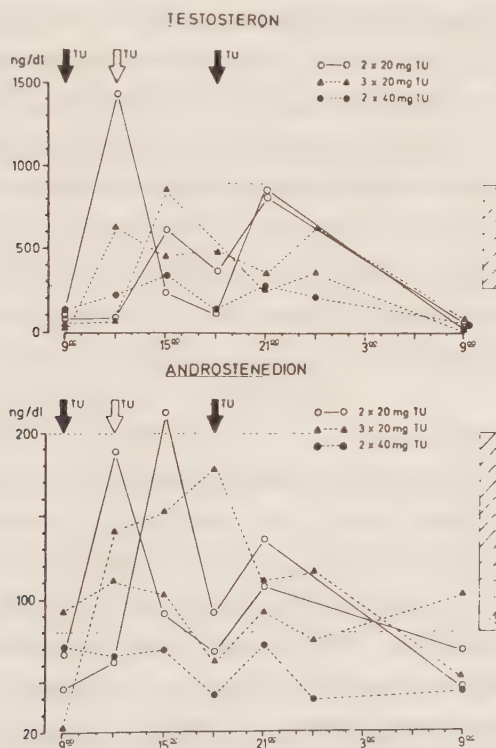


Fig. 2: Testosteron- und Androstendion-Plasmaspiegel bei 5 hypogonadalen Knaben nach unterschiedlichen Dosen von TU. (Der Bereich der T-Plasma-Spiegel bei normalen Männern ist durch den Balken dargestellt.)

5. Langzeit-Behandlung mit TU bei Knaben mit Anorchie

5.1. Konnatale Anorchie

Patienten mit dieser angeborenen Störung sind phäno- und genotypisch männliche Individuen, bei denen weder durch Palpation oder biochemische Untersuchungen noch durch operatives Vorgehen Hodengewebe gefunden werden kann. Der Verlust der Hoden muß eingetreten sein, nachdem die zur intrauterinen Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale notwendigen Androgene produziert wurden (Simpson, 1976). Wenn auch die ursprünglich erreichte Ausdifferenzierung der männlichen Geschlechtsmerkmale bei den Knaben trotz des Ausfalls der gonadalen Androgene nicht reversibel ist, so reichen die adrenalen Androgene nicht aus, um die Pubertät herbeizuführen. Ohne Androgensubstitution käme es zum Vollbild des Eunuchen.

5.2. Methodik

Es wurden 12 zehn- bis fünfzehnjährige Knaben mit biochemisch und/oder chirurgisch nachgewiesener funktioneller Anorchie mit TU behandelt. 7 Patienten litten an einer anamnestisch gesicherten konnatalen Anorchie. Ein Patient machte im Alter von 12 und 14 Monaten Hodentorsionen durch. Bei den übrigen 4 Patienten waren keine gesicherten Informationen über die Ursache der Anorchie zu erhalten.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 18 bis 24 Monate. Sechs der Patienten - sie waren zwischen 10 und 13 Jahren alt - waren vorher nicht mit Androgenen behandelt worden. Bei sechs weiteren Patienten, die zwischen 13 und 15 Jahre alt waren, hatte vorher eine Substitutionsbehandlung mit anderen Testosteronpräparaten stattgefunden. Sie wurden spätestens bei Behandlungsbeginn mit TU abgesetzt. Die TU-Therapie wurde beim Auftreten hypergonadotroper Spiegel von LH und FSH begonnen. Die Anfangsdosis betrug 20 mg TU/die. Sie wurde je nach dem weiteren Fortschreiten der sexuellen Reifung allmählich gesteigert. Von den bereits vorbehandelten Patienten erhielten drei zuletzt 120 mg TU/die, die anderen drei Knaben 80 mg. Die jüngeren Patienten standen zuletzt unter 40 mg TU/die, einer nahm 80 mg TU/die. Die Verlaufsuntersuchungen fanden im Rahmen der endokrinologischen Ambulanz im Abstand von höchstens 6 Monaten statt. Dabei wurden folgende Daten erhoben:

Entwicklungsstand von Scham- und Achselbehaarung (Tanner, 1961), weitere Zeichen sexueller Reife wie Erektionen, Stimmbruch, Bartwuchs usw.

unerwünschte Wirkungen

Plasma-Spiegel von T, Δ_4 , FSH, LH

Einmal jährlich wurde das Knochenalter bestimmt (Greulich & Pyle, 1959). Bei allen Patienten wurden gelegentliche Bestimmungen von SGOT, SGPT, SGT und Serumbilirubin durchgeführt.

5.3. Biochemische Parameter unter der TU-Therapie

Plasma-Spiegel von Testosteron

Fig. 3 zeigt die Plasmaspiegel von T und Δ_4 vor und während der Therapie. Die Werte unter der Behandlung lagen signifikant höher als die Ausgangswerte. Die Spiegel, die nach 6, 12, 18 und 24 Monaten Behandlung mit maximal 120 mg TU gemessen wurden, unterscheiden sich nicht voneinander. Es wurden Einzelwerte zwischen 15 ng/dl und 860 ng/dl festgestellt.

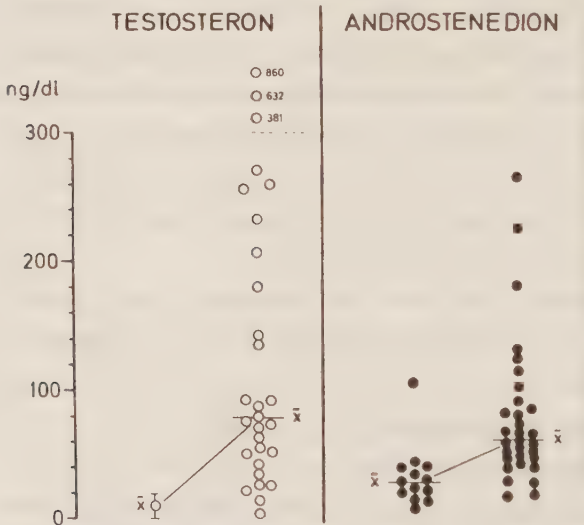


Fig. 3: Testosteron- und Androstendion-Plasmaspiegel bei K₁-Ratten mit Anarchie (n=12) vor und während der Therapie mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 60 mg TU.

Plasma-Spiegel von LH und FSH:

Während der Behandlung mit durchschnittlich 60 mg TU/die konnte keine signifikante Veränderung der LH- und FSH-Spiegel registriert werden.

Der Vergleich mit den an unserer Klinik verwendeten Normalwerten bei gesunden Knaben (Tab. 1) zeigt, daß die Patienten im hypergonadotropen Bereich bleiben. (Fig. 4)

Auch die mit 120 mg TU/die behandelten Patienten weisen keinen LH- oder FSH-Abfall auf.

TABELLE 1

Alter (Jahre)	LH (ng/ml)	FSH (ng/ml)
0 - 3		
3 - 7	0,9 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,2
7 - 9	0,9 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,3
9 - 10	0,9 $\pm$ 0,6	0,85 $\pm$ 0,5
10 - 11	1,1 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,7
11 - 12	1,3 $\pm$ 1,0	1,2 $\pm$ 0,8
12 - 13	1,4 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,9
13 - 14	1,7 $\pm$ 0,6	2,0 $\pm$ 1,2
14 - 15	1,73 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,8
15 - 16	1,8 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 1,2

Tab. 1: Normalwerte von LH und FSH bei gesunden Knaben (LER 907).
(von Prof.Dr. Butenandt, Universitäts-Kinderklinik München zur Verfügung gestellt)

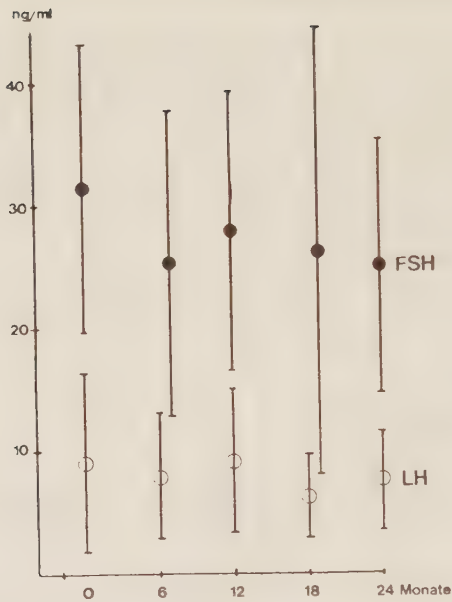


Fig. 4: LH und FSH ($\bar{x} \pm 1$ SD) bei Knaben mit Anorchie (n=10) vor und während der Therapie mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 60 mg TU.

5.4. Klinische Effekte der Behandlung mit TU bei Patienten
mit Anorchie

Knochenalter

Bei allen Patienten kam es unter der Behandlung zur kontinuierlichen Zunahme des Knochenalters. (Fig. 5)

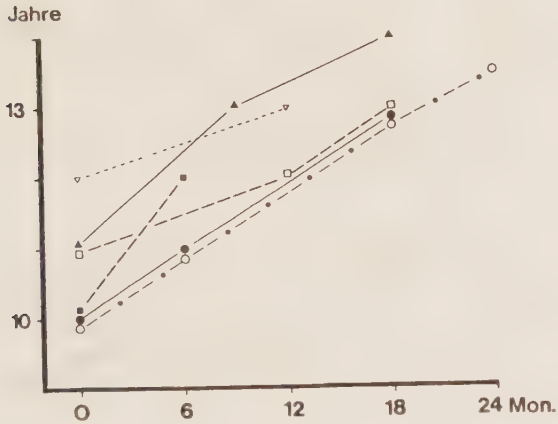


Fig. 5: Entwicklung des Knochenalters (BA) bei Knaben mit Anorchie (n=6) unter der Therapie mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 60 mg TU. (Stadieneinteilung nach Greulich und Pyle, 1959)

Scham- und Achselbehaarung

Bis auf einen Patienten zeigten alle nicht vorbehandelten Knaben eine zunehmende Entwicklung der Scham- (Fig. 6) und Achselbehaarung (Fig. 7)

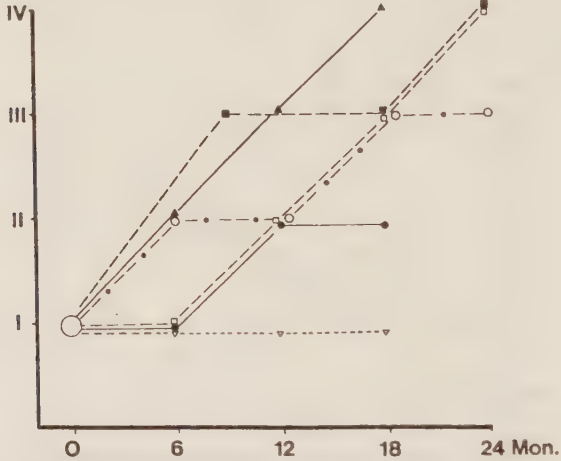


Fig. 6 Entwicklung von Schambehaarung bei Knaben mit Anorchie (n=6) unter der Therapie mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 60 mg TU. (Stadieneinteilung nach Tanner (1961)).

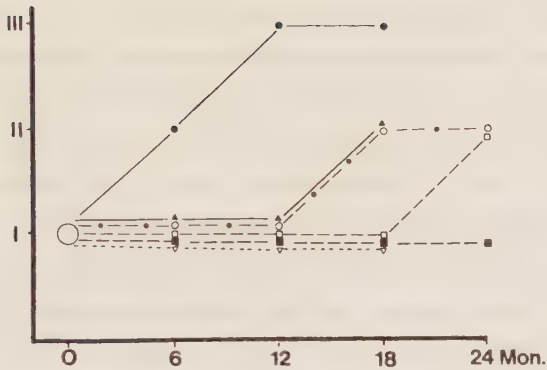


Fig. 7: Entwicklung von Achselbehaarung bei Knaben mit Anorchie (n=6) unter der Therapie mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 60 mg TU. (Stadieneinteilung nach Tanner (1961)).

Bei den bereits mit anderen oralen oder parenteralen Testosteronpräparaten vorbehandelten Patienten schritt die sexuelle Reifung fort.

Bis auf den bereits erwähnten Patienten berichteten alle über weitere Zeichen zunehmender Pubertätsentwicklung wie tiefere Stimme, Bartwuchs, Erektionen usw.

Unerwünschte Wirkungen:

Keiner der Patienten klagte über subjektiv störende Wirkungen des Medikaments. Gynäkomastie trat nicht auf.

Die in unregelmäßigen Abständen bei jedem Patienten bestimmten Laborparameter ergaben keinen Hinweis für eine Leberfunktionsstörung.

6. Behandlung mit TU bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV)

6.1. Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

hat als Leitsymptom die verspätet einsetzende Pubertät mit Kleinwuchs und verzögerter Knochenentwicklung, wobei keine krankhaften endokrinologischen Befunde - bezogen auf das biologische Alter - erhoben werden können. Der Rückstand in Größe, Gewicht und Knochenentwicklung beträgt meist zwei bis vier Jahre. Der spontane Eintritt in die Pubertät geschieht zwischen dem 14. und 18. Lebensjahr mit schließlich normalem Wachstum und voller Reife. (Labhart, 1971)

Eine medikamentöse Behandlung ist generell keinesfalls notwendig. Bei Extremformen von konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, bei denen es zu erheblichen psychischen und sozialen Belastungen für den Patienten und die Familie kommt, ist jedoch eine kurzfristige Testosteronbehandlung angezeigt. Sie führt zu einem Entwicklungsanstoß, der anschließend unter der Steuerung der körpereigenen Gonadotropine die Pubertätsentwicklung spontan weitergehen läßt.

Unerwünschte Wirkungen auf die hypothalamisch-hypophysäre Funktionsachse wurden bisher nicht beobachtet. (de Lange et al., 1979)

6.2. Methodik der Untersuchung

Es wurden insgesamt sieben Patienten im Alter von 13 11/12 bis 17 7/12 Jahren behandelt. Bei allen Jugendlichen war der Aufnahme in das Behandlungsprogramm eine ausführliche

körperliche Untersuchung und Bestimmung des Knochenalters vorausgegangen.

Die tägliche TU-Dosis betrug bei sechs Patienten 40 mg, bei einem 20 mg. Die Behandlungsdauer war mindestens 50, in einem Fall 100 Tage.

6.3. Ergebnisse

Bei allen Patienten bis auf einem, bei dem die Behandlung nach einem Intervall wiederholt wurde, war ein Fortschreiten der sexuellen Reifung zu beobachten.

Dies manifestierte sich am deutlichsten in der Zunahme des Testikelvolumens (Fig. 8).

Bis auf einen weiteren Patienten fand sich bei allen eine Zunahme der Schambehaarung.

Ein Patient berichtete über gelegentliches Unwohlsein gleich nach der Einnahme der Kapseln.

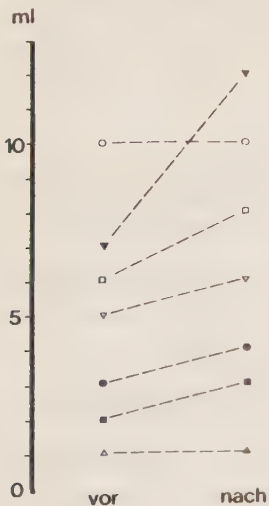


Fig. 8: Testikelvolumina bei Knaben mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (n=7) vor und nach Therapie mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 37 mg TU. (Bestimmung mit der Palpationsmethode nach Prader, 1971)

7. Behandlung mit TU bei verschiedenen Formen von hypogonadotropem Hypogonadismus

Es wurden insgesamt fünf Patienten mit verschiedenen Formen von sekundärem bzw. tertiärem Hypogonadismus behandelt.

Bei zwei Patienten lag ein hypophysärer Hypogonadismus vor, zwei waren an einem Craniopharyngeom operiert worden und

der letzte litt an einem Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom

Beim autosomal-rezessiv vererbten Laurence-Moon-Bardet-Biedl-

Syndrom bestehen Debilität, Retinitis pigmentosa, Polydaktylie

und mäßige Adipositas. Dazu kommt häufig noch Kleinwuchs und

gelegentlich Hypogonadismus (Labhart, 1971).

Bei Behandlungsbeginn waren die Patienten zwischen 15 und

21 Jahre alt. Sie hatten vorher andere Testosteronpräparate

erhalten. Die Behandlungsdauer mit TU betrug 10 bis 15 Monate.

Die Dosis lag zwischen 20 und 100 mg/d.

Die Betreuung der Patienten erfolgte ebenfalls im Rahmen

der Endokrinologischen Sprechstunde der Univ. Kinderklinik.

7.1. Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom

Der Patient befand sich im Alter von 15 Jahren noch auf

infantiler Reifestufe. Er hatte bis zu diesem Zeitpunkt

eine zweimonatige Behandlung mit 2,5 mg Fluoxymesteron

erhalten. Im HCG-Test (Weil et al., 1979) war funktions-

tüchtiges Leydig-Gewebe festgestellt worden.

In der Folge entwickelte er Scham- und Achselbehaarung,

die Testikelvolumina nahmen zu.

Da das Fortschreiten der sexuellen Entwicklung jedoch unverhältnismäßig langsam vor sich ging und der T-Plasma-Spiegel mit 17 ng/100 ml ausgesprochen niedrig lag, wurde noch einmal eine T-Substitution, diesmal mit 40 mg TU/d durchgeführt.

Darunter kam es zu weiterer sexueller Reifung. Der Patient erreichte nach dem Absetzen der oralen Behandlung ausreichende Plasma-T-Spiegel, die sich auch bei Kontrollen als konstant erwiesen.

Alter	Crines	Pubes	Hodenvol. (ml)	Knochenalter	Plasma-T (ng/dl)
14 8/12	I	I	0,5/0,5	13,5	-
2monatige Behandlung mit Fluoxymesteron 2,5 mg/d					
15	II	III	1/1	-	2
16 7/12	III	-V	4/3	15,3	17
12monatige Behandlung mit TU 40 mg/d					
17 9/12	IV	V	8/8	-	309

Tab. 2: Sexuelle Entwicklung eines Patienten mit Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom unter oraler Testosteron-Substitution

7.2. Hypopituitarismus nach Operation eines Craniopharyngeoms

Beide behandelten Patienten wiesen nach der Operation einen Hypopituitarismus unterschiedlicher Ausprägung auf.

Patient I:

Er war bei Behandlungsbeginn 20 11/12 Jahre alt. Neben einer

kontinuierlichen Behandlung mit STH und Schilddrüsenhormon hatte er vorher für drei Monate täglich 20 mg Methyltestosteron erhalten.

Die Entwicklung der Reifezeichen unter der insgesamt elfmonatigen Behandlung mit TU zeigt Tab. 3. Es kam neben dem Eintreten des Stimmbruchs auch zu einem deutlichen Peniswachstum und zum vermehrten Auftreten von Erektionen.

Die Substitution wurde anschließend mit einem injizierbaren Präparat fortgesetzt.

Alter	Länge (cm)	Gewicht (kg)	Crines	Pubes	Hodenvol. (ml)	Knochen- Alter	Plasma-T (ng/dl)
-------	---------------	-----------------	--------	-------	-------------------	-------------------	---------------------

20	11/12	158	46	I	I	0,5/0,5	14	2
----	-------	-----	----	---	---	---------	----	---

viermonatige Behandlung mit TU 40 mg/d

21	3/12	160	47	I	II	0,5/0,5	-	32
----	------	-----	----	---	----	---------	---	----

7monatige Behandlung mit TU 80 mg/d

21	10/12	161	49	I	II	1/1,5	14	1050
----	-------	-----	----	---	----	-------	----	------

Tab. 3: Therapieverlauf von Pat. I mit Panhypopituitarismus

Patient II:

Dieser Patient war im Alter von 13 und 15 Jahren an einem Craniopharyngeom operiert worden. Er leidet an einem Panhypopituitarismus. Beim Behandlungsbeginn mit Testosteron im Alter von 19 Jahren wies er einen präpubertären Reifestatus auf (s. Tab. 4). Wegen eines Leistenhoden links mußte im Alter von 20 Jahren eine Orchidopexie durchgeführt werden. Der Erfolg der einjährigen Behandlung war nicht befriedigend. Da der Patient nur sporadisch konsiliarisch betreut wurde, können über den weiteren Verlauf keine Aussagen gemacht werden.

Alter	Länge (cm)	Gewicht (kg)	Crines	Pubes	Hodenvol. (ml)	Knochen- Alter	Plasma-T (ng/dl)
19	152	41	I	II	0,5/2	-	1,8
12 Monate TU 40 mg/d							
20	163	49	I	II	7/2	-	82

Tab. 4: Therapieverlauf von Pat. II mit Panhypopituitarismus

7.3. Hypophysärer Hypogonadismus

Patient I:

Er war beim Beginn der Behandlung mit TU 17 8/12 Jahre alt. Seit dem 15. Lebensjahr war er mit Fluoxymesteron und Depot-Androgenen therapiert worden.

Er erhielt insgesamt 10 Monate lang TU 40 mg/die. Wie schon die vorhergehenden Androgen-Behandlungen wurde auch die Substitution mit TU für 1 1/2 Monate unterbrochen. Eine wesentliche Veränderung im klinischen Befund oder im subjektiven Befinden ergab sich nicht. Da ohne Substitution der Plasma-T-Spiegel zu niedrig lag, wurde die Behandlung wieder aufgenommen und schließlich mit Depot-Testosteron fortgesetzt (s. Tab. 5).

Alter	Länge (cm)	Gewicht (kg)	Crines	Pubes	Hodenvol. (ml)	Knochen- Alter	Plasma-T (ng/dl)
17 9/12	171	59	II	-V	2/2	16	34
10 Monate 40 mg TU/Tag							
18 7/12	171	64	III	IV	2/2	-	17

Tab. 5: Therapieverlauf bei Pat. I mit hypophysärem Hypogonadismus

Patient II:

Dieser Patient hatte vor dem Beginn der Behandlung mit TU im Alter von 14 11/12 Jahren keine andere Testosteron-Therapie erhalten.

Nach einer ersten Phase von 4 Monaten, in denen er 40 mg TU/die erhielt, wurde ein ebenfalls viermonatiger Versuch mit LHRH-Nasenspray gemacht, der jedoch ohne Effekt blieb.

Schließlich wurde erneut die TU-Behandlung aufgenommen und insgesamt über 11 Monate fortgeführt. Dabei wurde die Dosis kontinuierlich von 60 mg auf 100 mg/d gesteigert (s. Tab. 6). Nach einer sich daran anschließenden Behandlungspause von 3 Monaten, wurde der Patient auf Depot-Testosteron umgestellt.

Alter	Länge (cm)	Gewicht (kg)	Crines	Pubes	Hodenvol. (ml)	Knochen- Alter	Plasma-T (ng/dl)
14 11/12	173	51	I	II	1/1	13	10
4 Monate TU 40 mg/d							
15 5/12	175	50	I	III	1/1	-	13
LHRH-Nasenspray							
15 10/12	176	49	I	II	1/1	-	
11 Monate TU, davon 3 Monate 60 mg, 5 Monate 80 mg, 3 Monate 100 mg							
16 8/12	183	52	-III	III	1/1	-	-

Tab. 6: Therapieverlauf bei Pat. II mit hypophysärem Hypogonadismus

8. Diskussion

Mit einer einmaligen oralen Dosis von 100 mg TU bei gesunden Männern fanden Nieschlag et al. (1975) signifikante Anstiege des T-Plasma-Spiegels. Die Spitzenwerte traten 5 Stunden nach der Einnahme auf.

Die vorliegende Studie erbrachte ähnliche Ergebnisse. Zwischen zwei und zwölf Stunden nach Einnahme von 120 mg TU lagen die T-Plasma-Spiegel signifikant über den Ausgangswerten. Die Spitzenwerte zeigten sich zwischen drei und sechs Stunden nach Medikation.

Während Mies und Krempf (1977) und Franchimont (1978) bei erwachsenen hypogonadalen Patienten mit Tagesdosen zwischen 120 und 240 mg nach drei Wochen eine deutliche Erhöhung und nach 6 und 9 Wochen weitere Steigerungen der T-Plasma-Spiegel fanden, beobachteten wir diesen kontinuierlichen Anstieg bei den von uns mit TU-Dosen zwischen 40 und 120 mg behandelten Jugendlichen nicht. Allerdings lagen die Spiegel unter der Therapie hier wie auch bei den vorgenannten Autoren signifikant über den Ausgangswerten (Fig. 3).

Die unter der Therapie bestimmten T-Plasma-Spiegel streuen sehr stark (Fig. 3). Dies dürfte teilweise auf die zeitlich nicht exakt auf die letzte Hormongabe abgestimmte Blutentnahme zurückzuführen sein.

Die individuellen T-Plasma-Spiegel nach Gabe derselben TU-Dosis variierten ebenfalls stark (Fig. 1 und 2).

Deshalb dürfte die Bestimmung des Plasma-Spiegels nur von sehr eingeschränktem Nutzen für die Therapiekontrolle in

der praktischen Anwendung dieses oralen Testosteronpräparats sein.

Ähnlich verhält es sich nach den Ergebnissen dieser Untersuchung mit den LH- und FSH-Spiegeln.

Franchi (1978) und Franchimont (1978) behandelten hypergonadotrope Männer mit Dosen von 40 bis 260 mg resp. 120 bis 240 mg täglich und stellten darunter ein signifikantes Absinken der LH und FSH-Werte fest, die jedoch nicht zum Ausgangsniveau zurückkehrten.

An den Patienten der vorliegenden Studie, die 24 Monate lang mit genügendem klinischen Effekt behandelt wurden, konnte keine signifikante Veränderung von LH und FSH festgestellt werden (Fig. 4).

Sowohl bei den Patienten mit Anorchie als auch den unter konstitutioneller Entwicklungsverzögerung leidenden Kindern zeigte sich unter TU ein deutliches Fortschreiten der sexuellen Entwicklung. Während bei dem an einem Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom erkrankten Patienten eine tägliche Dosis von 40 mg über 12 Monate ein deutliches Fortschreiten der körperlichen Entwicklung induzierte, war die Behandlung bei einem Patienten mit hypophysärem Hypogonadismus (40 mg TU/d über 10 Monate) und einem der Patienten mit operiertem Craniopharyngeom (40 mg TU/d über 12 Monate) wenig erfolgreich.

Die beiden anderen Patienten mit diesen Störungen zeigten unter bis zu 100 mg TU/d bessere Ergebnisse der Substitutionstherapie.

Insgesamt hat sich TU als ein klinisch wirksames orales Testosteronpräparat erwiesen, das bei Kindern und Jugend-

lichen mit verschiedenen Formen des Hypogonadismus ein Eintreten bzw. Fortschreiten sexueller Entwicklung bewirkt. Ob TU volle und anhaltende sexuelle Reife herbeiführen kann, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden, da im Beobachtungszeitraum dieser Studie keiner der Patienten umfassende sexuelle Reaktionsfähigkeit erreichte.

Zusammenfassung

Ein neues, oral applizierbares Testosteronpräparat - Testosteronundecanoat (TU) - wurde auf seine pharmakodynamischen Eigenschaften und klinische Wirksamkeit geprüft.

Nach der einmaligen Gabe von 120 mg TU stieg der Testosteronplasmaspiegel für die Zeit von 2 bis 12 Stunden nach der Einnahme hochsignifikant an.

Insgesamt 12 Knaben mit gesicherter Anarchie wurden mit durchschnittlich 60 mg TU/die für 18 bis 24 Monate behandelt. Sie entwickelten pubertären Reifestatus.

Bei Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung erbrachte die Behandlung mit dem Präparat den erwünschten Entwicklungsanstoß.

Bei verschiedenen Formen hypogonadotropen Hypogonadismus war eine - teilweise ungenügende - androgene Wirksamkeit zu beobachten.

Literaturverzeichnis:

Aakvaag A. & Vogt J. H.:

Plasma testosterone values in different forms of testosterone treatment

Acta endocr. (Kbh.) 60 (1969) 537.

Anderson R. M. & Liao S.:

Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei.

Nature 219 (1968) 277.

Bidlingmaier F., Butenandt O. & Knorr D.:

Plasma gonadotropins and estrogens in girls with idiopathic precocious puberty

Pediatr. Res. 11 (1977) 91.

Bruchovsky N. & Wilson J. D.:

The conversion of testosterone to 5 α - androstan - 17 β - ol - 3 - one by rat prostate in vivo and in vitro.

J. biol. Chem. 243 (1968) 2012

Coert A., Geelen J., de Visser J. & van der Vies J.:

The pharmacology and metabolism of testosterone undecanoate (TU), a new orally active androgen

Acta endocr. (Kbh.) 79 (1975) 789.

Foss G. L. & Camb M. B.:

Clinical administration of androgens.

Lancet 1 (1939) 502.

Franchi F., Luisi M. & Kicovic P. M.:

Long-term study of oral testosterone undecanoate in hypogonadal males.

Int. J. of Andrology 1 (1978) 270

Franchimont P., Kićović P. M., Mattei A. & Roulier R.:

Effects of oral testosterone undecanoate in hypogonadal male patients.

Clin. Endocrinology 9 (1978) 313.

Greulich W. W. & Pyle S. I.:

Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.

Stanford University Press, Stanford CA (1959).

Harri M. P., Nienstedt W. & Hartiala K.:

Intestinal metabolism of testosterone

Suomen Kemistile hi B 43 (1970) 395.

Hershberger J. G., Shipley E. G. & Meyer R. K.:

Myotrophic activity of 19 - nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method (20301)

Proc. Soc. exp. Biol. 83 (1953) 175.

Hirschhäuser C., Hopkinson C.R.N., Sturm G. & Coert A.:
Testosterone undecanoate: A new orally active androgen
Acta endocr. (Kbh.) 80 (1975) 179.

Horst H.J., Hölzje W. J., Dennis M., Coert A. & Geelen J.,
Voigt K. D.:
Lymphatic absorption and metabolism of orally administered
testosterone undecanoate in man
Klin. Wschr. 54 (1976) 875.

Knorr D., Bidlingmaier F., Butenandt O., Fendel H.
& Ehrt-Wehle R.:
Plasma testosterone in male puberty
Acta endocr. (Kbh.) 75 (1974) 181.

Labhart A.:
Klinik der Inneren Sekretion, Berlin (1971)

de Lang W., Snoep M. & Doorenbos H.:
The effect of short-term testosterone treatment in
boys with delayed puberty.
Acta endocr. (Kbh.) 91 (1979) 177

Mann H. B. & Whitney D. R.:
On a test of whether one of two random variables is
stochastically larger than the other.
Ann. Math. Statist. 18 (1947) 50.

Mies R. & Krempf S.:
Effects of oral testosterone undecanoate on plasma
testosterone and clinical symptomatology in hypo-
gonadal male patients.
Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 212 (1977) 119.

Nienstedt W. & Hartiala K.:
Steroid metabolism by the canine intestine
I quantitative experiments with progesterone
Scand. J. Gastroent. 4 (1969) 483.

Nieschlag E., Mauss J., Coert A. & Kićović P.:
Plasma androgen levels in men after oral
administration of testosterone or testosterone
undecanoate.
Acta endocr. (Kbh.) 79 (1975) 366.

Prader A. in Fanconi G. & Wallgren A.:
Lehrbuch der Pädiatrie.
Schwabe und Co., Basel (1971).

Siegenthaler W.:
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Vlg., Stuttgart (1973)

Simpson J.:
Disorders of Sexual Differentiation
Academic Press, New York (1976)

Tanner, J. M.:
Growth at Adolescence.
Blackwell Scientific Publ., Oxford (1961)

Weil J., Bidlingmaier F., Sippell W.G., Butenandt O.
& Knorr D.:
Comparison of two tests for heterozygosity in
congenital adrenal hyperplasia (CAH)
Acta endocr. (Kbh.) 91 (1979) 109.

Weil J., Bidlingmaier F. & Knorr D.:
Endokrinologische Frühdiagnose der Anorchie
Chir. praxis 26 (1979) 129.

Lebenslauf

Ich bin am 2.8.52 in München als Sohn des Forstassessors Gerhard Baumgartner und seiner Ehefrau Jutta, geb. Bode geboren. Meine Kinderzeit verbrachte ich in der Jachenau und in Ruhpolding. Ich besuchte das Gymnasium in Traunstein und Freising.

Dort legte ich das Abitur im Mai 1971 am Josef-Hofmiller-Gymnasium ab. Ab Herbst 1971 studierte ich Medizin in München und bestand das Staatsexamen im Frühjahr 1978.

Vom Januar 1979 bis April 1980 als zivildienstleistender Arzt in der Universitäts-Kinderklinik in München, gegenwärtig Assistenzarzt am Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren.

